Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Heni

Über den Nachweis einer erythropoetischen Substanz in Cystennieren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
RAINER EDINGER
aus Stuttgart

1963

7617

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Heni

Über den Nachweis einer erythropoetischen Substanz in Cystennieren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
RAINER EDINGER
aus Stuttgart

1963

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. Dr. E. Fröhlich
Berichterstatter: Professor Dr. F. Heni

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

GLIEDERUNG

EINLEITUNG

Kurzer Überblick über die Literatur des Erythropoetins

Überblick über die gebräuchlichsten Methoden

THEMA DER VORLIEGENDEN ARBEIT

METHODIK UND MATERIAL

ERGEBNISSE UND KRITISCHE WERTUNG

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATUR

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0024

EINLEITUNG

Eine humorale Regulierung der Erythropoese ist schon seit längerer Zeit bekannt. Es ließ sich mit der Zeit auch abgrenzen, daß das spezifisch wirksame Prinzip etwas völlig Neues darstellt, das weder mit der Wirkung der Hypophysenvorderlappenhormone (6, 7, 15, 77, 88) noch mit der der Nebenniere auf die Blutbildung zu vergleichen war und deren Wirksamkeit weit übertraf.

Als gemeinsamer Nenner, der in jedem Fall zu einer Steigerung der Erythropoese führt, kann der generelle, in bestimmten Fällen auch der lokale Sauerstoffmangel einzelner Organe genannt werden (21, 27, 48, 63, 69, 76, 96). Er führt indirekt über eine vermehrte Bildung des die Erythropoese stimulierenden Hormons zur Anpassung des Organismus an den Stress.

Es lag nahe, die Bildung des verantwortlichen Faktors unter Verwendung des Sauerstoffmangels im Tierversuch zu provozieren. Auf diese Weise gelang es, ihn zu konzentrieren und seine Wirkungsweise bei der Blutbildung festzulegen. Andererseits drängten sich Fragen nach der Bedeutung dieses Faktors bei der Pathologie des blutbildenden Systems des Menschen auf. Sowohl in der experimentellen als auch Hand in Hand damit in der klinischen Forschung ergaben sich daraus zahlreiche Fragestellungen, die Ziel intensivster Forschungsarbeiten der letzten Jahre waren.
Trotz allem Bemühen besteht bis heute noch keine einheitliche Meinung über die Natur dieses Faktors. Die Ansicht, es handle sich um zwei verschiedene, an getrennten Stellen des Körpers gebildete Hormone (63, 64, 81), steht im Gegensatz zu der Meinung anderer Autoren, die ein einziges überwiegend an einem Ort gebildetes Hormon vermuten (16, 42 43). Chemisch handelt es sich um einen nicht dialysierbaren (68, 97),gegen kurzes Erhitzen nicht zu empfindlichen (28) Faktor von Glycoproteid-Natur (30, 37, 84). In der Elektrophorese wandert er mit der Alpha-Globulinfraktion (68). Von anderen Autoren wird er allerdings als hitzestabiles, ätherlösliches Lipoid charakterisiert (18). Der Faktor wird in der Milz inaktiviert, ebenso in vitro durch Milzextrakte (69, 53). Zum Teil wird er sicher im Urin ausgeschieden (34, 35, 37, 49, 59, 84, 92). Von sämtlichen Autoren wird nach seiner Applikation beim Versuchstier eine Zunahme der Mitosezahl der Erythroblasten im Knochenmark und in der Milz (29, 30, 18, 54, 93, 91) beobachtet. Genauere Studien zur quantitativen Bestimmung seiner Wirksamkeit unter Verwendung der von GOLDWASSER und WHITE (90) angegebenen Festsetzung wirksamer Einheiten ergaben - beobachtet an der Milz der Versuchstiere (29, 68) -

als geringste wirksame Menge 0,75 E. (29). Bis zur Dosis von 5 E. erfolgte eine gleichmäßige Zunahme der Erythroblasten, wobei eine einmalige Dosis von 5 E. einen geringeren Effekt hatte als fraktionierte Verabreichungen (30). Darüber hinaus vermochten auch höchste Dosen wirksamer Substanz keine weitere Zunahme der Erythroblastenzahlen auszulösen. Die Erythroblastenproliferation hielt jedoch an (29); durch fortlaufende Zufuhr gelang es eine echte Erythrozytose auszulösen (30). In letzter Zeit wird diesem Faktor - in der Literatur meist als Erythropoetin bezeichnet - eine über die Anregung der Erythroblastenproliferation hinausgehende Wirkung zugesprochen (101). Er soll danach für die Differenzierung uncharakteristischer reticuloendothelialer Zellen in Vorstufen der roten Blutbildung verantwortlich sein (91).

Gegenstand intensiver, vor allem amerikanischer Forschungsarbeiten war und ist es, Klarheit über die für die Erythropoetinbildung verantwortlichen Organe zu schaffen. Nachdem Hypophysenextrakte (78) Nebennierenextrakte (78) nur schwache, mit ihren bereits bekannten Eigenschaften ausreichend erklärbare Wirkungen gezeigt hatten, konzentrierte sich das Interesse seit etwa 1956 vor allem auf die Niere, über deren direkten Einfluß auf die Blutbildung bis dahin wenig bekannt war. Es ist zwar seit langem die klinische Erfahrungstatsache, daß chronische Nierenleiden mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Anaemie einhergehen. Verständlicherweise mußte dies aber nicht unbedingt auf einen Ausfall der Niere als spezifisches, für die rote Blutbildung verantwortliches Organ hinweisen. Zur Erklärung dieser Anaemie schienen bis dahin chronische Eiweißverluste - kombiniert mit geringerer Nahrungsaufnahme - ein infektbedingter Eisenmangel, nicht zuletzt die toxische Wirkung der entstehenden Retentionsprodukte auszureichen (13, 74). Dass mit diesen Faktoren zu rechnen ist, zeigt eine erst kürzlich von H.E. BOCK veröffentlichte Arbeit. Die Autoren konnten bei einem größeren Material eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe der retinierten Substanzen, insbesondere des Kreatinin, und dem Grad der Anaemisierung aufzeigen. Knochenmarksbefunde dieser Patienten wiesen keine Verminderung der Erythroblastenzahl auf, bei einigen wenigen Fällen war sogar eine Vermehrung der Erythroblasten feststellbar (3). Ähnlich sind die Ergebnisse von FRIEDERICI und Anderen, die bei der akuten Uraemie im Knochenmark keine Verminderung der Erythroblasten feststellen konnten (3, 26, 74), die aber bei Anaemie und gesteigerte Hämolyse ungenügend ist.

Ihre Arbeiten besagten das Gegenteil früherer amerikanischer Veröffentlichungen, in denen auf Grund vergleichender Untersuchungen an der ureterenligierten und nephrektomierten Ratte der Uraemie nur eine geringe und relativ spät eintretende Bedeutung eingeräumt wird (39, 40, 42). Diese Autoren fanden bei Uraemie fast immer eine akute Erythroblastenverminderung (58). Neben

der toxischen Beeinflussung des Knochenmarks besteht auch die Möglichkeit der direkten Beeinflussung des Faktors selbst, sei es durch fermentativen Abbau, sei es durch Beeinflussung des unbedingt nötigen Vitamin B 12 (73). Daß die Niere über eine reine Entgiftungsfunktion hinaus eine spezielle Bedeutung für die Erythropoese hat, ist heute als bewiesen anzusehen. JACOBSON, GOLDWASSER, FRIED und Andere haben in den Jahren von 1957 - 1960 in zahlreichen Versuchen festgestellt, daß die Versuchstiere nach bilateraler Nephrektomie schlagartig die Fähigkeit auf allgemeinen Sauerstoffmangel mit einem prompten Anstieg des Plasmaerythropoetinspiegels zu reagieren, verlieren. Da die Tiere aber, wenn ihnen die Nieren belassen und lediglich die Ureteren unterbunden oder in Venen eingebunden wurden (82), trotz vergleichbarer hoher Rest-N-Werte (58), sehr wohl in der Lage waren, auf Aderlaß fast normal zu reagieren (73), schlossen die Autoren, daß der Faktor Erythropoetin in der normalen Niere gebildet werden müsse (31, 32, 38, 39, 40 41, 42, 43, 73, 82). Ihre Ergebnisse wurden von verschiedenen Seiten bestätigt. So konnte Naets am nephrektomierten Hund die gleichen Resultate erzielen. Darüber hinaus gelang es ihm als Erstem mit Nierenextrakten am Empfängertier eine Polyglobulie zu erzeugen (59, 60, 82); siehe auch WADI SUCKI und GROLLMANN, P. BOIVIN und LAGRUE (4,40). Nach R.S. Piha und Irma Hyrske ist die Stimulierung der Erythropoese bei Verwendung anämischer Nierengewebsextrakte besonders ausgesprochen (98). Isolierter Sauerstoffmangel der Niere hat den gleichen Effekt (96).

Zu etwas anderen Ergebnissen kamen ERSLEV, ebenso MIRAND und PRENTICE (56, 55). Diese Autoren fanden auch nach Nephrektomie eine normale Reaktion auf Blutverluste. Die nach 72 Std. feststellbare Verminderung der erythropoetischen Wirkung des Plasmas führten sie auf die toxische Wirkung der dann bereits ausgeprägten Uraemie zurück. GALLAGHER und Mitarbeiter, ebenso D. NOYES und Mitarbeiter (83), die sich weitgehend gleicher Versuchsmethoden bedienten, konnten recht überzeugend zeigen, daß auch nach beidseitiger Nierenentfernung auf Aderlaß eine Steigerung der erythropoetischen Wirksamkeit des Plasmas innerhalb der ersten 72 Std. möglich ist (21, 22, 23, 24, 25). Sie ist allerdings quantitativ schwächer, so daß die Autoren der Niere eine Bedeutung für die Aktivierung des Erythropoetins zuschreiben. OSNES vermutet zwei verschiedene Hormone mit verschiedenem Angriffspunkt: Das bereits bekannte Erythropoetin, das außerhalb der Niere gebildet werden soll - wahrscheinlich in der Leber - und eine ultrafiltrierbare erythropoetische Substanz, die in der Niere gebildet, allein die Anaemie nephritischer Mäuse bessern soll (63, 64).
Die Diskrepanz dieser Ergebnisse ist nur durch weitere Untersuchungen zu

klären. Es zeichnet sich aber eine gewisse Annäherung insofern ab, als auch JACOBSON und Mitarbeiter neuerdings eine gewisse restliche Steigerung der Erythropoese von etwa 10 % der Norm auch nach bilateraler Nephrektomie auf Aderlaß anerkennen, Befunde, die auch durch Arbeiten von OSNES gestützt werden (62).

In letzter Zeit konnten KUNITAKE HIRASHIMA und FUMIMARU TAKAKU in den juxtaglomerulären Zellen der Niere, die bereits als Bildner des Renins bekannt sind, eine Vermehrung der als exkretorisch gedeuteten Granula bei Minderdurchblutung der Niere nachweisen. Die Vermehrung dieser Granula geht Hand in Hand mit einer Steigerung der erythropoetischen Wirksamkeit des Plasmas (48).

Die Unklarheit, die über die Erythropoetinbildung besteht, wird eher noch vergrößert durch Beobachtungen in neuester Zeit, in denen über das gehäufte Zusammentreffen von Nierentumoren mit echten Polyglobulien bei Menschen berichtet wird. Das Erstaunliche an diesen Befunden ist, daß es sich dabei um Tumoren verschiedenster Art handelt. Eine vermehrte Blutbildung konnte nachgewiesen werden bei Hypernephromen (20, 33, 46, 52), bei Hydronephrosen (65) - eine Polyglobulie bei Hydronephrosen experimentell reproduziert werden (94) - bei Cystennieren (65), auch bei den seltenen gutartigen Nierentumoren. Nach Entfernung der Niere fielen die Erythrozytenwerte binnen weniger Wochen zur Norm ab (20, 65). Auch hierbei konnte keine Beziehung zur Höhe der retinierten harnpflichtigen Substanzen gefunden werden (5, 8, 9, 10, 14). Erklärungsversuche, die reaktive Polyglobulie als Folge langdauernder, allmählicher Blutverluste, Kompensationsversuch auf eine tumorbedingte Hypoxie bei Lungenmetastasen anzusehen, konnten nicht befriedigen. Es handelte sich in der Tat, soweit nicht gleichzeitige Infektionen vorlagen, um echte Polyglobulien; d.h. die Zellvermehrung beschränkte sich auf die Erythrozyten (20). Um aus dem Bereich reiner Spekulationen und unbefriedigender Erklärungsversuche herauszukommen, wurde wiederum der Weg des Tierversuches beschritten.

1960 gelang HEWLETT und Mitarbeiter der Nachweis einer gesteigerten erythropoetischen Wirkung vom Hypernephromextrakt (33). NIXON und Mitarbeiter veröffentlichten um die gleiche Zeit eine Arbeit, in der sie über eine gesteigerte erythropoetische Aktivität des Inhalts von Cystennieren berichteten (61).

Überblick über die gebräuchlichsten Methoden

Wie bereits erwähnt, kann im Tierversuch eine Erhöhung des Plasmaerythropoetinspiegels durch Sauerstoffmangel provoziert werden. Als einfachste Methode bietet sich die Erniedrigung des Sauerstoffpartialdrucks der umgebenden Luft an (42, 50, 56, 80, 89). Eine andere Möglichkeit besteht darin, durch Verminderung der Sauerstoffträger des Blutes einen Sauerstoffmangel des Gewebes auszulösen. Das kann einerseits durch intravasale Haemolyse mit Phenylhydrazin (38, 45, 47, 72, 87), andererseits durch Aderlaß (16, 34, 38, 47, 50, 59, 71, 75) erreicht werden. Indem auf operativem Wege beliebige Organe, deren Bedeutung für die Erythropoese zur Diskussion stehen, entfernt werden, kann mit dieser Versuchsanordnung ein Anhalt über ihren Einfluß gewonnen werden.

Gleichgültig, ob Anaemisierung durch Aderlaß Phenylhydrazininjektion oder durch Sauerstoffmangel hervorgerufen wird, die erythropoetische Reaktion und der Anstieg des Plasmaerythropoetinspiegels scheint bei allen Versuchsmethoden weitgehend gleich zu sein. Ohne Sauerstoffmangel kann eine Steigerung der Plasmaaktivität nur durch Cobalt erreicht werden, vielleicht über eine vermehrte Ausschüttung von Erythropoetin (21, 32, 39, 47, 42, 50, 75).

Gleiche Verhältnisse finden sich in der menschlichen Pathologie. Steigerungen des Erythropoetinspiegels wurden bisher bei Anaemien verschiedenster Genese nachgewiesen, so bei Blutungsanaemien (18, 21, 51), haemolytischen Anaemien (2, 18), besonders stark nach haemolytischen Krisen, bei aplastischen Anaemien (2, 23, 33, 37, 49), chronischen Leukosen (1, 68), bei denen freilich zwischen der Höhe der Anaemie und dem Anstieg des Plasmaerythropoetinspiegels keine lineare Beziehung zu bestehen scheint (1). Auch bei Patienten mit Hypoxie und Lungenemphysem findet sich eine Vermehrung des Plasmaerythropoetins (86).

Ein Licht auf die Abhängigkeit der Wirksamkeit des Faktors wirft die Tatsache, daß bei unbehandelter perniciöser Anaemie die erythropoetische Aktivität des Plasma kaum erhöht erscheint. Nach Verabfolgung von Vitamin B-12 zeigt sich jedoch eine schlagartige Zunahme der Plasmaaktivität, noch bevor beim Spender eine Reticulozytenkrise nachzuweisen ist (18). Bei Eisenmangelanaemie wird einerseits eine Vermehrung des Faktors angegeben (34), andererseits wird er als nicht signifikant angereichert gefunden (18).

Oestrogene setzen die Erythropoese signifikant herab. E. Goldwasser und P. Dukes vermuten deshalb neben Erythropoetin einen übergeordneten Kontrollmechanismus, der durch Oestrogene hemmend auf die Erythropoese wirken soll (99). Eindeutige Verminderung des Faktors wird bei allen Formen

ureamischer Zustände, die mit einer Verminderung des funktionierenden Parenchyms, man muß allgemein sagen, einer Verkleinerung der Nieren, einhergehen, beschrieben. Die Bedeutung, die der Uraemie bei diesen Zuständen zukommt, ist noch umstritten.

Bei den Empfängertieren kommt es darauf an, durch möglichste Drosselung der Eigenproduktion an Erythropoetin eine gute Basis der Ansprechbarkeit auf exogen zugeführtes Erythropoetin zu erzielen.

Dazu wurden hauptsächlich vier Wege beschritten:

1.) durch intraperitoneale Injektion gewaschener, dicht gepackter Erythrozytensuspensionen steigt der Haematokrit des Versuchstieres an, gleichzeitig sinkt der Erythropoetinspiegel des Plasmas auf Werte, die im Tierversuch nicht mehr feststellbar sind (23, 29, 42, 68, 71).

2.) Auch die rechnisch schwierigere, durch den Eingriff mit Risiken belastete Hypophysektomie führt zu einer Depression der Erythropoese. Dieses beruht weniger auf einem direkten Eingreifen der Hypophyse in den Erythropoetinstoffwechsel, als vielmehr in einem aus dem Ausfall verschiedenster stimulierender Hormone begründeten allgemeinen Darniederliegen aller Stoffwechselvorgänge und damit auch stark herabgesetztem Sauerstoffverbrauch der Gewebe (30, 43).

3.) Als weitere Methode zur Ausscheidung der Eigenproduktion an Erythropoetin wurde die Fastenmethode gefunden (21, 23, 24). Die allgemeine Drosselung sämtlicher Lebensfunktionen führt in gleicher Weise zu einer starken Erythropoetinverminderung und zu einem nachfolgenden Absinken der Erythrozytenwerte. Ein Nachteil dieser Methode liegt darin, daß es durch Mangel an Blutbildungsfaktoren zu einer unwägbaren Beeinträchtigung der Wirkung eines exogen zugeführten Erythropoetins kommen kann, wie z.B. durch Eisen, Vitamine, Eiweiß.

4.) Einen eleganten Weg stellt die Testmethode an Knochenmarkskulturen von Ratten dar. Sie benötigt besondere Erfahrungen (18, 54, 75).

Als gut verwertbares, objektivstes Maß für die Zunahme der Erythrozytenproduktion hat sich mehr und mehr die Bestimmung der neugebildeten Erythrozyten mittels eingebauten radioaktiven Eisens durchgesetzt (11, 16, 21, 23, 37, 29, 46, 51, 34, 70, 82). Die Messung der Blutneubildung durch Auszählen der Reticulozyten ist ungenauer, da sie die schon vorhandenen Reticulozyten mit einbezieht. Sie ist außerdem zur Bestimmung kleinerer

Erythropoetinmengen wegen der größeren Fehlerbreite, die sich bei kleinen Mengen stärker auswirkt, nicht sehr geeignet.

THEMA UND FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Den Anlaß zur vorliegenden Arbeit gab die klinische Beobachtung eines Patienten mit vorgeschrittener cystischer Degeneration beider Nieren. Der Patient wies trotz stark erhöhten Restharnstoffgehalts des Serums eine eindeutige Polyglobulie auf. Angeregt durch Literaturberichte über die mögliche Bedeutung der Niere bei der Regulierung der normalen Erythropoese, soll versucht werden, einen Zusammenhang zwischen der überraschenden Polyglobulie und der cystischen Vergrößerung der Nieren zu finden. Dazu wird der Cysteninhalt im Tierversuch auf seine erythropoetische Wirksamkeit geprüft. Gleichzeitig wird intravital durch Stichelung gewonnener Cysteninhalt eines zweiten Patienten mit wesentlich geringerem Rest-Stickstoff und mäßiger Anaemie geprüft. Auf die sich ergebenden Fragen wird eingegangen.

METHODIK UND MATERIAL

Der Inhalt der Cystennieren zweier Patienten wird in sterilen Gefäßen aufgefangen und abzentrifugiert. Das Zentrifugat wird mit n/10 HCL auf einen PH von 5,5 gebracht und für 5 Minuten in ein kochendes Wasserbad gestellt. Die spärlich ausfallenden Eiweiß-Schleier werden wiederum abzentrifugiert. Nach Adjustierung auf ein PH von 7,5 mit n/10 Na OH wird das restliche Punktat gegen physiologische Kochsalzlösung ausdialysiert und bei -25° C aufbewahrt.

Spender:

A) Patient mit normochromer, normocytaemischer Polyglobulie von 110 % Hb. Der Harnstoff des Serums betrug bei der Entnahme 400 mg %. Gleichzeitig bestand eine Leukozytose von 10 000 Zellen. Ein sonstiger, auffälliger Befund, durch den die Polyglobulie hätte erklärt werden können, lag nicht vor.

B) Patient mit einer Anaemie von 45 % Hb. Der Harnstoffspiegel betrug 225 mg %. Es findet sich eine Leukozytose von 9 100 Zellen. Sie kann auf einen gleichzeitig bestehenden Infekt zurückgeführt werden. Auch in diesem Fall finden sich keine ausreichenden Gründe für die Anaemie, wie Eisenmangel, Eiweißverluste, toxische Produkte einer Darmfäulnis.

C) Eine Kombination von Thyroxin und Vitamin B 12 in überhöhten Dosen (0,16 gamma Vitamin B 12, 1,6 gamma Thyroxin pro 100 g Tier, physiologische Na CL - Lösung ad 2 ml).

Empfänger:

Etwa 2 Monate alte Ratten aus der Kemptener Zucht. Den Tieren wird sämtliches Futter entzogen. Wasser ist frei zugänglich. Am 2., 3., 4. Tag nach Fastenbeginn werden jeweils 2 ml des auf Körperwärme gebrachten Stoffes in die Schwanzvene injiziert. 2 - 3 Std. nach der letzten Injektion wird ungefähr 1 mikro Curi radioaktiven Eisencitrats appliciert. Nach einer Versuchsdauer von insgesamt 96 Std. wird 1 ml Blut durch .Herzpunktion entnommen und im Scintillationszähler ausgezählt. Kontrolltiere erhalten statt vorbehandelten Cystenpunktats physiologische Kochsalzlösung.

Das in der Gesamtheit der Erythrozyten eingebaute radioaktive Eisen wird in Prozent der injizierten Menge angegeben. Das Blutvolumen wird als durchschnittlich 5 % des Körpergewichts angenommen.

ERGEBNISSE

Erster Versuch (Sommer 1960):

Geprüft wird Cysteninhalt des Patienten A.
Empfängertiere sind junge, fastende Ratten.

Fe-59-Einbau bei mit Cystenpunktat gespritzten Ratten.

Gewicht/Tier in g	Fe-59-Einbau in Prozent	Mittelwert
110	20,02	
120	22,26	
130	23,66	23,60 %
130	28,60	

Kontrolltiere, die mit Natrium-Chloridlösung gespritzt werden.

Gewicht/Tier in g	Fe-59-Einbau in Prozent	Mittelwert
120	16,8	
100	4,3	
120	6,4	8,8 %
110	8,2	

Die Kontrollen liegen im Mittel zwar deutlich niedriger als die Werte bei den mit Cystenpunktat gespritzten Tieren (3 : 1). Ein Wert reicht aber nahezu an die der eigentlichen Versuchstiere heran. Eine sichere Erklärung kann man dafür nicht geben. Vielleicht kann eine verschiedene Vitalität und Resistenz der Versuchstiere in Erwägung gezogen werden.

Zur Überprüfung der Ergebnisse wird der Versuch wiederholt.

Ratten, die mit Cystenpunktat A gespritzt wurden.

Gewicht/Tier in g	Fe-59-Einbau in Prozent	Mittelwert
60	4,02	
60	9,10	
65	6,44	5,4 %
70	3,47	
70	4,38	

Kontrolltiere, die mit Natrium-Chloridlösung gespritzt wurden.

Gewicht/Tier in g	Fe-59-Einbau in Prozent	Mittelwert
60	2,75	
60	1,17	1,9 %
65	2,02	
70	1,93	

Bei den sehr viel kleineren Tieren des zweiten Versuchs, der im Winter stattfand, interessieren weniger die absoluten Werte, die bei verschiedenen Altersstufen nicht miteinander verglichen werden können. Einen Anhaltspunkt kann man nur durch den Vergleich des Eiseneinbaus bei Kontroll- und Versuchstieren erhalten. Die Werte des Radioeiseneinbaus bei Versuchs- und Kontrolltieren verhalten sich wie 2,8 : 1.

Diesmal liegen die Kontrollwerte besser beieinander, dagegen streuen die Werte der mit Cystenpunktat gespritzten Tiere stärker. Dabei mag das Alter der Tiere, die Jahreszeit, sowie der Einfluß mehrmaligen Einfrierens und Wiederauftauens des Punktats eine Rolle spielen.

Zweiter Versuch (Ende Februar 1961):

Spender ist der Patient B.

Fe-59-Einbau bei mit Cystenpunktat gespritzten Ratten:

Gewicht/Tier in g	Fe-59-Einbau in Prozent	Mittelwert
130	15,58	
140	12,60	19,04 %
130	24,70	
140	13,28	

Kontrolltiere, die mit Natrium-Chloridlösung gespritzt wurden.

Gewicht/Tier in g	Fe-59-Einbau in Prozent	Mittelwert
150	3,36	
140	3,38	4,36 %
130	5,88	

Das Verhältnis des Radioeiseneinbaus bei Versuchs- und Kontrolltieren beträgt hier 4,4 : 1.

Um die Bedeutung eines vermutlichen Mangels an Thyroxin und Vitamin B 12, ausgelöst durch das Fasten, für die Depression der Erythropoese besser abschätzen zu können, wird ein Zusatzversuch ausgeführt: Ratten werden mit hohen Dosen von Thyroxin und Vitamin B 12 gespritzt. Die weitere Versuchsanordnung ist die gleiche wie in den Vorversuchen: Ratten, die mit Vitamin B 12 und Thyroxin gespritzt wurden, anstelle von Cystenpunktat:

Gewicht/Tier in g	Fe-59-Einbau in Prozent	Mittelwert
130	5,28	
120	5,67	5,7 %
130	5,47	

Als Kontrollen dienten die Tiere des gleichzeitigen Versuches mit Cystenpunktat. Ihr Mittelwert beträgt 4,36 %.

Eine größere bedeutung des Thyroxins und des Vitamin B 12 kann damit bei dem kurzen Fasten ausgeschlossen werden. Der geringe Unterschied der Werte im Vergleich zu den Kontrollen wurde mit hohen Dosen erreicht und steht in keinem Verhältnis zur erzielten Wirkung.

DISKUSSION

Trotz relativ kleiner Versuchszahlen und der Streuung der Ergebnisse ist damit die Anwesenheit des Erythropoetins in der Cystenniere sichergestellt. Im Fall A ist auch der Zusammenhang zwischen Cystenniere mit Anreicherung des wirksamen Stoffes und Polyglobulie eindeutig. Es scheint demnach bei diesem Fall zu einer Abgabe des in der Cyste angereicherten Erythropoetins an die Stelle des vermutlichen Angriffspunktes, des Knochenmarks gekommen zu sein. Ungeklärt ist aber, warum bei Fall B der ebenfalls in der Cyste angereicherte Faktor keine Steigerung der Erythropoese zu bewirken vermochte, der Patient im Gegenteil eine mäßige Anaemie aufwies. Bei der Überprüfung des Krankenblattes konnten die rote Blutbildung beeinträchtigende Faktoren wie B-12-Mangel, Eisenmangel, Resorption toxischer Eiweißprodukte bei Darmfäulnis ausgeschlossen werden. Es fand sich auch kein Anhaltspunkt für Markschädigung irgendwelcher Art noch bestanden Anzeichen einer vermehrten Hämolyse. Auch war keine Blutung vorausgegangen. Allerdings war die cystische Degeneration der Nieren bei Patient B anatomisch noch nicht soweit fortgeschritten. Das bedeutet quantitativ eine geringere Anreicherung des Erythropoetins in den kleineren Nierencyten. Die Anreicherung des Erythropoetins könnte man sich durch die Reizwirkung eines über Jahrzehnte zunehmenden Druckes des Cysteninhaltes auf die umgebenden Tubuluszellen erklären (100). Diese Überlegung gewinnt nach den Arbeiten von K. HIRASHIMA und F. TAKAKU einige Wahrscheinlichkeit. Ob es sich dabei aber um die Ausschüttung von Erythropoetin selbst handelt, wie die Autoren annehmen, oder lediglich um die vermehrte Sekretion eines spezifischen Fermentes, das ähnlich dem Renin-Hypertensinmechanismus, die Bildung des direkt verantwortlichen Faktors im Plasma aus inaktiven Vorstufen auslöst, kann nicht endgültig gesagt werden. Die vermehrte Abgabe bei der hohen Wirkstoffkonzentration in der Cyste auf dem Blut- oder Lymphwege ist denkbar.

In den hier vorliegenden Ergebnissen kann man einen weiteren Hinweis dafür sehen, daß in den Nieren ein erythropoetisch wirkender Faktor gebildet wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über den Nachweis einer erythropoetischen Substanz bei zwei verschiedenen Patienten mit doppelseitiger Nierencyste berichtet. Der eine dieser Patienten hatte, was der Anlaß zu dieser Untersuchung war, eine deutliche Polyglobulie, während der zweite Patient eine ebenso ausgeprägte Anaemie aufwies. Auf die Fragen, die sich aus der Feststellung einer erythropoetischen Substanz im Cystenpunktat beider Patienten ergeben wird in der Diskussion eingegangen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. H. Althoff, H. Werner, G. A. Wittrich,
   Helv. paediatric, Acta 13, 496-502 (1958).

2. Barbara Jones, W. K. Klingberg, Donna Renander,
   J. Pediatr. (St. Louis) 56, 752-758 (1960).

3. H. E. Bock, H. Nieth, K. Solth,
   Deut.Med. Wochenschrift 87, 12, S. 533 (1962).

4. T. Boivin, G. Lagrue,
   Soc. Franc. d'hematol. 1, 518-526 (1961).

5. N. N. Cohen,
   Arch. Intern. Med. 05 (1960) 301.

6. A. N. Contopoulos, D. C. van Dyke, M. E. Simpson,
   J. H. Garcia, R. L. Huff, B. S. Williams, H. M. Evans,
   Blood, 8 (1953), 131.

7. A. Contopoulos, J. H. Lawrence,
   Fed. Proc. 13 (1954) 29.

8. J. H. Lawrence, W. G. Donald jr.
   Amer. J. med. Sci. 237 (1959, 488.

9. H. Lawrence j., W. G. Donald jr.
   Annals Intern. Med. 50 (1959) 959.

10. A. Damon, D. A. Holub, M. M. Melikow, A. C. Uson,
    Amer. J. Med. 25 (1958) 182.

11. A. J. Erslev,
    Ann. N. Y. Acad. Sci. 77 (1959), 627.

12. A. J. Erslev,
    Am. A. Archiv Intern. Med. 101, 407 (1958.

13. A. J. Erslev,
    Ann. Rev. Med. 11, 315 (1960).

14. J. Forsell,
    Acta med. Scand, 161 (1958) 169.

15. G. Finkelstein, A. S. Gordon, H. A. Charipper,
Endokrinologie 35 (1944) 267.

16. W. Fried, L. F. Plzak, L. O. Jacobsen, E. Goldwasser,
Proc. Soc. exp. Biol.; (N. Y.) 92 (1956), 203.

17. L. Friederici, J. Fischer,
Die Med. Welt 47, 2504, (1962).

18. L. Friederici, J. Fischer,
Experientia 17, 318 (1961)
Compt. Rend; 8 E conf.
Soc. Europ. D'Hematol. S. 283 Wien 1961.

19. L. Friederici, E. F. Gersmeyer,
Med. Welt 1960, 2669 - 2675.

20. G. Gehrmann, W. Schmitz,
De. Me. Wo. 87, (1962) II S. 1798.

21. J. M. Mc. Carthy, N. J. Gallagher, R. D. Lange,
Metabolism 8, 429-431 (1959).

22. N. J. Gallagher, J. M. Mac. Carthy, K. T. Hart,
Blood 14, 662, (1959).

23. N. J. Gallagher, J. M. Mac. Carthy, R. D. Lange,
Arch. Intern. Med. 52, 1201 - 1212 (1960) S. 168.

24. N. J. Gallagher, D. Q. Hagan, J. M. Mac. Carthy,
R. D. Lange,
Proc. Soc. Exper. Biolog. (N.Y.) 106, 127-130, (1961).

25. N. J. Gallagher, J. M. Mc. Carthy, R. D. Lange,
J. Lab. Clin. Med. 57 281-289 (1961).

26. E. Göltner, J. Friederici,
Die Med. Welt 11, 587, (1962).

27. A. S. Gordon, B. S. Dornfest, C. D. Siegel, N. Gottlieb,
Fed. Proc. 17 (1958) 57.

28. W. Guerney, Chao Pan,
J. Soc. Clin. Med. 55, 67-72 (1960).

29. Edw. Filmanowicz, Cl. W. Gurney,
J. Lab. clin. Med. 57, 65-72 (1961).

30. Cl. W. Gurney, Nancy Wackmann, Edw. Filmanowicz,
Blood 17, 531-546 (1961).

31. E. Goldwasser, Mitarb.,
J. Lab. clin. Med. 52, 375 (1958).

32. E. Goldwasser, L. O. Jacobsen, W. Fried, L.F. Plzak,
Blood 13 (1958) 55.

32a. E. Goldwasser, L. O. Jacobsen, W. Fried, L. F. Plzak,
Science 125 (1957), 1085.

33. J. S. Hewlett, G. C. Hoffmann, D. A. Senhauser,
J. D. Battle,
New. Engl. J. Med. 262 (1960) 1058-1062.

34. G. Hodgson, I. Eskuche, S. Fischer, M. Perretta,
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 104, 441-445 (1960).

35. G. Hodgson, J. Toha,
Blood 9 (1954) 299.

36. G. Hodgson, D. Yudilevich, I. Eskuche, M. Peretta,
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 104, 438-441 (1960).

37. G. Hodgson, S. Fischer, M. Perretta, J. Eskuche, G. Araya,
D. Dinamarca,
Blood 4, 1398 (1960).

38. L.O. Jacobsen, A. K. Davis, E. L. Alpen,
Blood 11 (1956) 937.

39. L. O. Jacobsen, E. Goldwasser, Cl. W. Gurney, W. Fried,
L. F. Plzak,
Ann. (N.Y.) Acad. Sci. 77 (1959) 551.

40. L. O. Jacobsen, E. Goldwasser, W. Fried, L. F. Plzak,
Nature 179 (1957) 633.

41. L. O. Jacobsen, E. Goldwasser, Cl. W. Gurney,
Ciba Foundation Symposium Churchill Ltd. London (1960) 423.

42. L. O. Jacobsen, Ed. Marks, O. Gaston, E. Goldwasser,
Blood 14, 635-653 (1959).

43. L. O. Jacobsen, E. Goldwasser, L. F. Plzak, W. Fried,
Proc. Exp. Biol. and Med. 94 (1957) 243 Nr. 30.

44. G. Keighly, P. H. Lowy, H. Borsook, E. Goldwasser, A. S. Gordon,
Blood 16, 1424-1432 (1960).

45. G. Keighly, H. Borsook, A. Grabiel,
Science 124 (1956) 439.

46. D. R. Korst, E. Whalley, E. H. Bethel,
J. Lab. clin. Med. 54, 916 (1959).

47. S. Krantz, E. Goldwasser, L. O. Jacobsen,
Blood 14, 654 - 661 (1959).

48. Kunitake Hirashima, Fumimaru Takaku,
Blood 20, 1 (1962).

49. R. D. Lange, J. M. Mc. Carthy, N.J. Gallagher,
Arch. Intern. Med. 108, 850-858 (1961).

50. W. H. Linkenheimer, W. C. Grant, H. Burger,
Proc. Soc. exp. Biolog. (N.Y.) 104, 230-232 (1960).

51. H. Lüthi, H. M. Keller,
Acta. Hämatol. 20, 277-287 (1958).

52. W. Lutzeyer, H. H. Teichmann,
Ärztl. Wochenschrift 15, 2, 12.

53. G. Marinone, D. Meduri,
Haematologica (Pavie) 44, 101-124 (1959).

54. Y. Matoth, Ed. Ben-Porath, Edith Menzer,
J. Lab. clin. Med. 54, 722-727 (1959).

55. E. A. Mirand, T. C. Prentice, W. R. Slaunwhite,
Ann. (N.Y.) Acad. Sci. 77 (1959) 677.

56. E. A. Mirand, T. C. Prentice,
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 96 (1957) 49.

57. Y. Najean, R. Ardaillou,
Soc. franc. d'Hematologie 20 II (1961).

58. J. P. Naets, H. Braumann, M. Kraytman
Act. hämatol. (Basel) 24, 169-185 (1950).

59. J. P. Naets,
Nature 184 (1959) 371.

60. J. P. Naets,
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 103 (1960) 129.

61. R. K. Nixon, W. O. Rourke, C. E. Rupe, D. R. Korst,
Arch. Int. Med. 106 (1960) 791.

62. S. Osnes,
Brit. med. J. (1958) II. 1387.

63. S. Osnes,
Brit. Med. J. (1960) I, 1153-1157.

64. S. Osnes,
Brit. Med. J. (1959) II, 650-658.

65. R. W. Payne, N. F. Jones, R. D. Hyde,
Nature (London) 185, 549, (1960).

66. R. W. Payne,
Brit. J. of Hämat., 7, 285-298 (1961).

67. G. Pardelli, J. Bonechi,
G. Clin. med. 40, 1852-1869 (1959).

68. D. G. Penington,
The Lancet (1961) I, 301-304.

69. S. J. Piliero, P. T. Medici,
Act. Hämatol. (Basel) 25, 220-227 (1961).

70. L. F. Plzak, W. Fried. L. O. Jacobson, F. Bethard,
J. Lab. clin. Med. 46 (1955) 671.

71. M. Reichlin, W. J. Harrington,
Blood 16, 1298-1306 (1960).

72. W. A. Rambach, H. L. Alt, J. A. D. Cooper,
Blood 12 (1957) 1101.

73. K. R. Reissmann, T. Nomura, R. W. Gunn, F. Brosius,
Blood 16, 1411-1423 (1960).

74. G. Richett, Ardaillou, Y. Najean,
Bull. Mem Soc. Med. Hop. Paris Ser. 4, 76, 599-608 (1960).

75. W. F. Rosse, Cl. W. Gurney,
J. Lab. clin. Med. 53, 446-456 (1959).

76. G. Ruthenstroh-Bauer, Naunyn-Schmiedebergs,
Arch. exp. Path. Pharmak. 211 (1950) 32.

77. G. Ruthenstroth-Bauer,
De Me Wo. 79 (1954) 1732.

78. M. E. Simpson, E. S. Evans, L. L. Rosenberg,
Endokrinology 64, 592-599 (1959).

79. E. Schürmeyer, H. Losse,
Med. Welt (1962) I, 29.

80. F. Stohlmann jr., G. Brecher,
J. Lab. clin. Med. 49 (1957) 890.

81. F. Stohlmann jr.,
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 107, 884-887, (1961).

82. Wadi Suki, A. Grollmann,
Am. J. Physiol. 199, 629-632 (1960).

83. Ward D. Noyes, B. M. Domm, C. W. Loretta,
Blood 20, 1, (1962).

84. J. W. Winkert, A. S. Gordon,
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 42, 170-171 (1960).

85. J. W. Winkert, et alii
Proc. Soc. exp. Biolog. Med. 98, 357 (1958).

86. W. H. Whitcomb, R. M. Bird, P. C. Johnson,
Arch. Intern. Med. 103, 871-875 (1959).

87. W. F. White, G. Josh,
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 102 (1959), 686.

88. D. C. van Dyke, A. N. Contopoulos, B. S. Williams,
M. F. Simpson, J. H. Lawrence, H. M. Evans,
Acta Hämatol. 11 (1954) 203.

89. T. C. Prentice, E. A. Mirand,
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 95 (1957), 231.

90. E. Goldwasser und White,
Fed. Proc. 18, 236 (1959).

91. S. Efstratios, Kurtides, W. A. Rambach, H. L. Alt, J. C. Wurster,
J. Lab. Clin. Med. 61, 1, 23-33 (1963).

92. J. F. Garcia, J. D. Schooley,
Proc. Soc. Exper. Biol. et. Med. 112, 3, 712-714 (1963).

93. Yehuda Matoth, Lily Kaufmann,
Blood 20, 165-172 (1962).

94. M. Nascimento,
Arq. pat. tand. pat. Univ. Coimbra 4, 145-158 (1961).

95. E. Goetze, R. Petermann,
Acta biol. med. german. 8, 329-331 (1962).

96. J. Allan, A.J. Erslev,
Frans. N. Y. Accad. Sci. Ser. II, 24, 131-134 (1961).

97. W. C. Grant, W. H. Linkenheimer, E. L. Patterson,
H. Berger.

98. R. S. Piha, Irma Hyrske,
Anal. Accad. Sci. fenn. A., V., Nr. 76, 1-17, (1961).

99. Peter P. Dukes, E. Goldwasser,
Endokrinologie 69, 22-29 (1961).

100. W. Remmele: "Die humorale Steuerung der Erythropoese."
(Springer-Verlag 1963).

101. N. J. Gallagher, Gregory L. Seifert, John L. Callinan,
Audrey A. Baes, R. D. Lange,
J. Lab. Clin. Med. 61, 2, 258-265 (1963).

102. G. Brittinger,
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1960, S. 1346.

Lebenslauf

Am 18. März 1938 wurde ich in Stuttgart als zweiter Sohn des Röntgenfacharztes Dr. med. Fred Edinger geboren. Nach der Volksschule besuchte ich zunächst das Karls-Gymnasium in Stuttgart und von 1950 - 1956 in Hinterzarten bei Freiburg das humanistische Landerziehungsheim "Birklehof". Nach weiteren zwei Schuljahren in Stuttgart als Schüler des Eberhard-Ludwig-Gymnasiums bestand ich im März 1957 dort die Reifeprüfung.
Nach Semestern in Tübingen, Innsbruck und Kiel habe ich im Herbst 1962 das Staatsexamen in Tübingen abgelegt.